

## TRAITE DE COOPERATION - MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année)

20 juin 2000 (20.06.00)

Demande internationale no

PCT/FR99/02682

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

BCT990063/CT

Date du dépôt international (jour/mois/année)

03 novembre 1999 (03.11.99)

Date de priorité (jour/mois/année)

06 novembre 1998 (06.11.98)

Déposant

ZUCCARELLI, Jean-Marc etc

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

22 mai 2000 (22.05.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

R. Forax

télécopieur: (41-22) 740.14.35

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

aire PCT/IB/331 (juillet 1992)

FR9902682

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

## NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

TOUATI, Catherine  
Cabinet Plasseraud  
84, rue d'Amsterdam  
F-75440 Paris Cedex 09  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année)

26 avril 2001 (26.04.01)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

BCT990063/CT

### NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no

PCT/FR99/02682

Date du dépôt international (jour/mois/année)

03 novembre 1999 (03.11.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse

ETHYPHARM  
192 Bureaux de la Colline  
Bâtiment D  
F-92213 Saint Cloud Cedex  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☒ la personne ☐ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse

LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES  
ETHYPHARM SA  
21, rue Saint Matthieu  
F-78550 Houdan  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téléimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur ☐ aux offices désignés concernés  
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☒ aux offices élus concernés  
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Sean Taylor

no de téléphone (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

**PCT**

## NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

TOUATI, Catherine  
Cabinet Plasseraud  
84, rue d'Amsterdam  
F-75440 Paris Cedex 09  
FRANCE

<b>Date d'expédition</b> (jour/mois/année) 17 avril 2001 (17.04.01)	<b>NOTIFICATION IMPORTANTE</b>
<b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b> BCT990063/CT	
<b>Demande internationale no</b> PCT/FR99/02682	<b>Date du dépôt international</b> (jour/mois/année) 03 novembre 1999 (03.11.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:	
<input checked="" type="checkbox"/> le déposant <input type="checkbox"/> l'inventeur <input type="checkbox"/> le mandataire <input type="checkbox"/> le représentant commun	
<b>Nom et adresse</b> LABORATOIRES PROGRAPHARM Zone Industrielle de Saint-Arnoult F-28170 Châteauneuf-en-Thymerais FRANCE	<b>Nationalité (nom de l'Etat)</b> FR
	<b>Domicile (nom de l'Etat)</b> FR
	no de téléphone
	no de télécopieur
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:	
<input checked="" type="checkbox"/> la personne <input type="checkbox"/> le nom <input type="checkbox"/> l'adresse <input type="checkbox"/> la nationalité <input type="checkbox"/> le domicile	
<b>Nom et adresse</b> ETHYPHARM 192 Bureaux de la Colline Bâtiment D F-92213 Saint Cloud Cedex FRANCE	<b>Nationalité (nom de l'Etat)</b> FR
	<b>Domicile (nom de l'Etat)</b> FR
	no de téléphone
	no de télécopieur
3. Observations complémentaires, le cas échéant:	
4. Une copie de cette notification a été envoyée:	
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur <input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés <input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale <input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés <input type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international <input type="checkbox"/> autre destinataire:	

<b>Bureau international de l'OMPI</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	<b>Fonctionnaire autorisé:</b> Sean Taylor no de téléphone (41-22) 338.83.38
--	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# TE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

new  
mk

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BCT990063/CT</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande Internationale n° <b>PCT/FR 99/ 02682</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>03/11/1999</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>06/11/1998</b>

Déposant

**LABORATOIRES PROGRAPHARM et al.**

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau International.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

#### 4. En ce qui concerne le titre,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

#### 5. En ce qui concerne l'abrégé,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

#### 6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/02682

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
 CIB 7 A61K9/50 A61K31/19

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	GB 2 178 313 A (ZYMA SA, CH) 11 février 1987 (1987-02-11) revendications 1,5,8-12,15,16,20,28-31	1-9
Y	WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 octobre 1991 (1991-10-17) revendications exemples	1-9
Y	US 5 191 114 A (J.R. CHEN) 2 mars 1993 (1993-03-02) revendications exemples	1-9
	— — — — — — / —	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 084 278 A (A.M. MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) revendications 1-9 exemples colonne 8, ligne 66 - ligne 68	1-9
Y	US 4 588 612 A (D.W. PERKINS ET AL.) 13 mai 1986 (1986-05-13) revendications 5,6 colonne 2, ligne 41	1-9
Y	WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 février 1993 (1993-02-04) cité dans la demande revendications exemple 4	1-9
Y	US 4 835 187 A (G.L. REUTER ET AL.) 30 mai 1989 (1989-05-30) cité dans la demande le document en entier	1-9
Y	US 5 215 755 A (E.J. ROCHE ET AL.) 1 juin 1993 (1993-06-01) cité dans la demande revendications 1-6, 12-17 exemples	1-9

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/FR 99/02682

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/50 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 2 178 313 A (ZYMA SA,CH) <sup>3</sup> 11 February 1987 (1987-02-11) claims 1,5,8-12,15,16,20,28-31	1-9
Y	WO 91 15194 A (UPJOHN) <sup>4</sup> 17 October 1991 (1991-10-17) claims examples	1-9
Y	US 5 191 114 A (J.R. CHEN) <sup>5</sup> 2 March 1993 (1993-03-02) claims examples	1-9

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

15/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No

71/FR 99/02682

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 084 278 A (A.M. MEHTA) 6 28 January 1992 (1992-01-28) claims examples column 8, line 66 - line 68 ---	1-9
Y	US 4 588 612 A (D.W.PERKINS ET AL.) 7 13 May 1986 (1986-05-13) claims 5,6 column 2, line 41 ---	1-9
Y	WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 8 4 February 1993 (1993-02-04) cited in the application claims example 4 ---	1-9
Y	US 4 835 187 A (G.L.REUTER ET AL.) 9 30 May 1989 (1989-05-30) cited in the application the whole document ---	1-9
Y	US 5 215 755 A (E.J.ROCHE ET AL.) 10 1 June 1993 (1993-06-01) cited in the application claims 1-6,12-17 examples -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. Application No

PCT/FR 99/02682

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2178313 A	11-02-1987	AT 392901 B	10-07-1991
		AT 205686 A	15-12-1990
		AU 596804 B	17-05-1990
		AU 6068586 A	05-02-1987
		BE 905200 A	30-01-1987
		CH 670566 A	30-06-1989
		DE 3625458 A	12-02-1987
		DK 361786 A	01-02-1987
		ES 2000577 A	01-03-1988
		FI 863074 A	01-02-1987
		FR 2585570 A	06-02-1987
		GR 862017 A	23-12-1986
		HU 41630 A,B	28-05-1987
		IL 79537 A	31-01-1991
		IT 1195985 B	03-11-1988
		JP 62029514 A	07-02-1987
		LU 86523 A	04-02-1987
		NL 8601961 A	16-02-1987
		NZ 217028 A	29-08-1989
		PH 23531 A	25-08-1989
		PT 83093 A,B	01-08-1986
		SE 8603247 A	01-02-1987
		US 4728513 A	01-03-1988
		ZA 8605691 A	25-03-1987
WO 9115194 A	17-10-1991	AT 121619 T	15-05-1995
		AU 639988 B	12-08-1993
		AU 7256091 A	30-10-1991
		CA 2076983 A	12-10-1991
		DE 69109282 D	01-06-1995
		DE 69109282 T	28-09-1995
		DK 524180 T	04-09-1995
		EP 0524180 A	27-01-1993
		ES 2071986 T	01-07-1995
		FI 924589 A	09-10-1992
		HU 64220 A	28-12-1993
		HU 211247 B	28-11-1995
		NO 300758 B	21-07-1997
		US 5552152 A	03-09-1996
US 5191114 A	02-03-1993	NONE	
US 5084278 A	28-01-1992	NONE	
US 4588612 A	13-05-1986	NONE	
WO 9301805 A	04-02-1993	FR 2679451 A	29-01-1993
		AT 148339 T	15-02-1997
		AU 666666 B	22-02-1996
		AU 2417192 A	23-02-1993
		CA 2092074 A,C	23-01-1993
		DE 69217191 D	13-03-1997
		DE 69217191 T	28-08-1997
		DK 548356 T	11-08-1997
		EP 0548356 A	30-06-1993
		ES 2099275 T	16-05-1997
		GR 3023281 T	30-07-1997
		HK 1007414 A	09-04-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

99/02682

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9301805 A		JP 2820319 B JP 6502194 T US 5464632 A	05-11-1998 10-03-1994 07-11-1995
US 4835187 A	30-05-1989	NONE	
US 5215755 A	01-06-1993	CA 2063141 A,C US 5320855 A AT 129406 T AU 646399 B AU 6018190 A CA 2022640 A,C DE 69023183 D DE 69023183 T EP 0411952 A ES 2081349 T GR 90100587 A,B IE 69042 B NZ 234587 A PT 94898 A,B ZA 9006143 A	18-10-1992 14-06-1994 15-11-1995 24-02-1994 07-02-1991 05-02-1991 30-11-1995 18-04-1996 06-02-1991 01-03-1996 30-12-1991 07-08-1996 26-11-1991 18-04-1991 29-04-1992



PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

16/10



16

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BCT990063/CT/EBR/SDV	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02682	Date du dépôt international (jour/mois/année) 03/11/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 06/11/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K9/50		
Déposant LABORATOIRES PROGRAPHARM et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
  - I ☒ Base du rapport
  - II ☐ Priorité
  - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
  - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
  - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
  - VI ☐ Certains documents cités
  - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
  - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22/05/2000	Date d'achèvement du présent rapport 12.10.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Lindner, A N° de téléphone +49 89 2399 8640 

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02682

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

**Description, pages:**

1-14                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-9                      version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :  
☐ des revendications, n°s :  
☐ des dessins,              feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-9
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-9
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-9
	Non : Revendications

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02682

---

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de**

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1 = GB-A-2 178 313

D2 = US-A-5 084 278

D3 = US-A-4 835 187

D4 = US-A-5 215 755

2. D1 décrit des granules comprenant un agent actif tel que l'ibuprofène et un enrobage contenant l'éthylcellulose et un poly (meth-)acrylate, qui permet à la fois le masquage du goût désagréable de l'agent actif et sa libération retardée.
2. D2 concerne des microcapsules contenant un agent actif tel que l'ibuprofène enrobées par une composition contenant l'éthylcellulose et un acrylate/methacrylate copolymère pour masquer le goût désagréable et pour assurer la libération de l'agent actif dans l'estomac (D2: revendications).
3. D3 se réfère aux poudres d'ibuprofène obtenues par atomisation de suspensions de silice colloïdale dans des solutions de solvants organiques d'ibuprofène et des dérivés cellulosiques (D3: revendications; exemple 5).
4. D4 divulgue des granules d'ibuprofène enrobés par des compositions contenant l'hydroxyéthylcellulose et l'hydroxypropyl méthylcellulose pour masquer le goût désagréable du principe actif.
5. Il en suit qu'aucun des documents susmentionnés ne divulgue l'objet tel que revendiqué dans la présente demande. Les conditions de l'article 33(2) PCT sont donc remplies.
6. En outre, l'objet revendiqué implique une activité inventive (article 33(3) PCT), grâce au fait que les compositions revendiquées permettent à la fois le masquage du goût désagréable de l'ibuprofène, la réduction de l'effet irritant au niveau de la

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



gorge après déglutition et une libération immédiate de l'agent actif ce qui ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique disponible.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

09/830101

JC18 Rec'd PCT/PTO 2 4 APR 2001

**CERTIFICATION OF TRANSLATION**

I, Catherine TOUATI, of CABINET PLASSERAUD, 84, rue d'Amsterdam, 75440 PARIS CEDEX 09, FRANCE, do hereby declare that I am well acquainted with the French and English languages, and verify that the document attached is a true English language translation of the text of International Patent Application no. PCT/FR99/02682.

Dated this 18th day of April 2001.



Catherine TOUATI

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BCT990063/CT/EBR/SDV	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02682	International filing date (day/month/year) 03 November 1999 (03.11.99)	Priority date (day/month/year) 06 November 1998 (06.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/50		
Applicant LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM SA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 May 2000 (22.05.00)	Date of completion of this report 12 October 2000 (12.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02682

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-14, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. 1-9, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 99/02682

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### 1. The following documents are referred to:

D1: GB-A-2 178 313  
D2: US-A-5 084 278  
D3: US-A-4 835 187  
D4: US-A-5 215 755

2. D1 describes granules comprising an active agent such as ibuprofen, and a coating containing ethyl cellulose and a poly (meth-)acrylate which enables the unpleasant taste of the active agent to be masked and the release thereof to be delayed.

2. D2 concerns microcapsules containing an active agent such as ibuprofen coated with a composition containing ethyl cellulose and an acrylate/methacrylate copolymer to mask the unpleasant taste and to provide release of the active agent in the stomach (D2: claims).

3. D3 refers to the ibuprofen powders obtained by atomising suspensions of colloidal silica in organic solvent solutions of ibuprofen and of cellulose derivatives (D3: claims; Example 5).



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.  
PCT/FR 99/02682

4. D4 discloses ibuprofen granules coated with compositions containing hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose to mask the unpleasant taste of the active principle.
5. It follows that the above-mentioned documents do not disclose the subject matter as claimed in the present application. The requirements of PCT Article 33(2) have therefore been met.
6. Moreover, the subject matter claimed involves an inventive step (PCT Article 33(3)) due to the fact that the compositions claimed make it possible at the same time to mask the unpleasant taste of ibuprofen, to reduce the irritant effect on the throat after deglutition, and to release the active agent immediately, which does not obviously follow from the available prior art.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :</b>  <b>A61K 9/50, 31/19</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 00/27368</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 18 mai 2000 (18.05.00)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR99/02682  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 3 novembre 1999 (03.11.99)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 98/14033      6 novembre 1998 (06.11.98)      FR  <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABORA-TOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Zone Industrielle de Saint-Armoult, F-28170 Châteauneuf-en-Thymerais (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> ZUCCARELLI, Jean-Marc [FR/FR]; Résidence Clos Lamartine, 126 chemin de la Parouquine, F-06600 Antibes (FR). CHAUVÉAU, Charles, André [FR/FR]; 2, ruelle des Bruyères, F-06560 Valbonne (FR). DEMICHELIS, Gilles [FR/FR]; 77, Chemin de la tête de lion Saint Jacques, F-06130 Grasse (FR). JEAN, Karine [FR/FR]; 12, Chemin des Noisetiers, F-06800 Cagnes sur Mer (FR).  <b>(74) Mandataires:</b> TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> PARTICLES COATED WITH GRANULATED CRYSTALLINE IBUPROFEN  <b>(54) Titre:</b> PARTICULES ENROBÉES D'IBUPROFENE CRISTALLIN GRANULE  <b>(57) Abstract</b>  The invention concerns coated particles based on granulated microcrystals of ibuprofen, its pharmaceutically acceptable isomers and salts, characterised in that they comprise a coating obtained in a fluidised bed apparatus with a hydroalcoholic dispersion consisting of a mixture comprising: A) 5 to 50 wt. % of ethylcellulose relative to ibuprofen; B) 10 to 60 wt. % of hydroxypropylmethylcellulose relative to the ethylcellulose; and C) 0.1 to 40 wt. % of silica with antistatic and permeabilising properties relative to the ethylcellulose; the resulting coating, whereof at least one of the constituents can be used for granulating the ibuprofen microcrystals resulting in said particles, thereby masking the unpleasant taste of ibuprofen and significantly reducing its irritating effect on the throat after deglutition and substantially immediate release of ibuprofen when the particles are placed in an aqueous medium.  <b>(57) Abrégé</b>  L'invention a pour objet des particules enrobées à base de microcristaux granulés d'ibuprofène, de ses isomères et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisées par le fait qu'elles comportent un enrobage obtenu dans un appareil à lit fluidisé avec une dispersion hydroalcoolique constituée par un mélange comprenant: (A) de 5 à 50 % en poids par rapport à l'ibuprofène d'ethylcellulose, (B) de 10 à 60 % en poids par rapport à l'ethylcellulose, d'hydroxypropylmethylcellulose, et (C) de 0,1 à 40 % en poids par rapport à l'ethylcellulose, de silice à propriétés antistatique et perméabilisante, l'enrobage ainsi constitué, dont au moins l'un des constituants peut être utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène conduisant auxdites particules, assurant le masquage du goût désagréable de l'ibuprofène ainsi que la réduction significative de son effet irritant au niveau de la gorge après déglutition et la libération substantiellement immédiate de l'ibuprofène dès que les particules sont placées dans un milieu aqueux.		

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

PARTICULES ENROBEES D'IBUPROFENE CRISTALLIN GRANULE

L'invention a pour objet des particules enrobées à base d'ibuprofène cristallin granulé, de ses sels ou de ses esters pharmaceutiquement acceptables, qui comportent un enrobage, obtenu dans un appareil à lit fluidisé avec une dispersion hydroalcoolique, assurant le masquage du goût désagréable de l'ibuprofène ainsi que la réduction significative de son effet irritant au niveau de la gorge après déglutition et la libération substantiellement immédiate dudit ibuprofène dès que les particules atteignent le milieu gastrique.

Elle vise également le procédé de préparation desdites particules.

Les particules enrobées en question sont constituées par des microcristaux d'ibuprofène granulés.

Le brevet US 5,215,755 décrit des comprimés dans lesquels l'ibuprofène est présent sous la forme de granules comportant un enrobage à base d'hydroxyéthylcellulose ou d'un mélange hydroxyéthylcellulose/hydroxypropylméthylcellulose. Cet enrobage permet de réaliser un meilleur compromis entre masquage de goût et biodisponibilité, compromis que l'utilisation d'éthylcellulose seule ou en mélange avec d'autres polymères d'enrobage déjà connus ne permettait pas d'obtenir.

Le brevet US 5,814,332 décrit des particules d'ibuprofène encapsulées par coacervation du principe actif avec des polymères cellulosiques et de la gélatine.

Les brevets US 4,835,186 et US 4,835,187 décrivent des poudres d'ibuprofène obtenues par méthode de séchage par atomisation, plus connue sous le nom de nébulisation, de suspensions de silice colloïdale dans

des solutions de solvants organiques d'ibuprofène et de matériau cellulosique tel que l'éthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'acéto-phtalate de cellulose

5 L'invention a pour but de fournir de nouvelles particules à base d'ibuprofène cristallin présentant une palatabilité neutre, sans goût et masquant l'effet irritant du principe actif. Leur répartition granulométrique et leurs caractéristiques physiques permettent  
10 leur utilisation en particulier dans la fabrication de comprimés multiparticulaires à délitement rapide dans la bouche sous l'action de la salive, conformément au brevet FR2679451 et conduisent à une libération substantiellement immédiate du principe actif.

15 La Société Demanderesse a eu le mérite de trouver, à l'issue de recherches approfondies, que ce but était atteint dès lors que l'on a recours à un procédé de granulation et d'enrobage dans un appareil à lit fluidisé avec un mélange essentiellement à base  
20 d'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose et de silice à propriétés antistatique et perméabilisante, dans des proportions définies.

Il s'ensuit que les particules conformes à l'invention à base de microcristaux granulés d'ibuprofène,  
25 de ses isomères et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, sont caractérisées par le fait qu'elles comportent un enrobage constitué par un mélange comprenant:

- 30 A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par rapport à l'ibuprofène d'éthylcellulose,  
B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose, et



C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés antistatique et perméabilisante,

l'enrobage ainsi constitué, dont au moins l'un des  
5 constituants peut être utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène conduisant auxdites particules, assurant le masquage du goût désagréable de l'ibuprofène ainsi que la réduction significative de son effet irritant au niveau de la gorge après déglutition  
10 et la libération substantiellement immédiate de l'ibuprofène dès que les particules sont placées dans un milieu aqueux.

Le principe actif est constitué par l'ibuprofène cristallin ou l'un de ses sels ou esters pharmaceutiquement acceptables.  
15

Le principe actif est disponible dans le commerce sous la forme de microcristaux dont la taille moyenne est comprise entre 20 et 80  $\mu\text{m}$ .

L'inconvénient d'une telle granulométrie réside  
20 dans le fait que l'enrobage par les méthodes consistant à pulvériser une solution d'enrobage sur ces microcristaux dans un appareil à lit fluidisé est difficile et long.

Pour remédier à cet inconvénient, conformément  
25 à l'invention, les microcristaux d'ibuprofène sont granulés et enrobés de façon à conduire à des particules qui présentent une granulométrie telle qu'au moins 80% des particules ont une taille comprise entre 100 et 500  $\mu\text{m}$ , et moins de 15% des particules ont une taille  
30 inférieure à 100  $\mu\text{m}$ .

Dans les particules enrobées conformes à l'invention, l'ibuprofène conserve son intégrité physico-

chimique, la granulation et l'enrobage ne modifiant en rien les propriétés intrinsèques du principe actif.

La silice à propriétés antistatique et perméabilisante (C), peut être choisie dans le groupe comprenant notamment la silice colloïdale, notamment celle commercialisée sous la marque AEROSIL®, et préférentiellement la silice précipitée, notamment celle commercialisée sous la marque SYLOID® FP244 et leurs mélanges.

De façon avantageuse, on peut utiliser en outre un agent (D) favorisant directement ou indirectement la solubilisation de l'ibuprofène, lequel agent est choisi dans le groupe comprenant notamment le mannitol, l'amidon, les bases auto-émulsionnables pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolidones, les macrogols glycérides stéariques plus connus sous le nom de gélucire, les sels alcalins d'origine organique, tels que le bicarbonate de sodium, les agents tensio-actifs tels que le lauryl sulfate de sodium et leurs mélanges. Cet agent (D) est présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 50% en poids, de préférence jusqu'à 35% en poids par rapport à l'ibuprofène.

Selon un mode de réalisation avantageux, les particules d'ibuprofène sont granulées avec au moins un agent favorisant la solubilisation de l'ibuprofène, choisi préférentiellement dans le groupe comprenant les macrogols glycérides stéariques, et l'hydroxypropylméthylcellulose, et sont enrobées à l'aide d'un mélange éthylcellulose/hydroxypropylméthylcellulose dans des proportions permettant de masquer le goût et l'effet irritant de l'ibuprofène et d'une silice à propriétés antistatique et perméabilisante, notamment de la silice

précipitée, ce mode de réalisation conduisant à une biodisponibilité optimale de l'ibuprofène.

L'on obtient ainsi un masquage du goût et de l'effet irritant tout aussi satisfaisant qu'avec l'autre mode de préparation des particules, mais avec une rapidité de libération du principe actif dans les milieux aqueux optimisée.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, les microcristaux d'ibuprofène sont granulés en présence de microcristaux d'un sel alcalin d'origine organique en tant qu'agent favorisant la solubilisation d'ibuprofène et d'une solution comprenant de l'hydroxypropylméthylcellulose et/ou de la polyvinylpyrrolidone. Ce sel alcalin est préférentiellement le bicarbonate de sodium, qui crée, en se dissolvant dans les liquides gastro-intestinaux, un micro-pH alcalin favorisant la solubilisation des particules d'ibuprofène.

Les particules ainsi constituées sont ensuite enrobées avec le mélange d'enrobage selon l'invention.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, l'enrobage, toujours lorsqu'au moins l'un de ses constituants est utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène, comporte un agent favorisant la solubilisation qui peut être un agent soluble tel que le mannitol ou un agent gonflant tel que l'amidon. Si l'on utilise un agent soluble, il cristallise à la surface des particules d'ibuprofène, et en milieu acide il se solubilise et laisse des pores qui permettent aux liquides physiologiques d'entrer à l'intérieur de la particule. Si l'on utilise un agent gonflant, un phénomène d'éclatement complémentaire de la particule se produit.

Les particules conformes à l'invention permettent une dissolution optimale de l'ibuprofène dans des

milieux aqueux. La vitesse de dissolution des particules est telle que dans une solution tampon de pH 7,2, 80% de l'ibuprofène est libéré en 30 minutes et de préférence en 15 minutes.

- 5 L'invention a également pour objet un procédé de préparation de particules enrobées à base de microcristaux d'ibuprofène. Ce procédé comporte, simultanément ou successivement, une phase consistant à granuler les microcristaux d'ibuprofène et une phase consistant à les enrober à l'aide d'un enrobage constitué par un mélange
- 10 A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par rapport à l'ibuprofène, d'éthylcellulose,
- B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose et
- 15 C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés antistatique et perméabilisante,
- 20 au moins l'un des constituants du mélange servant à l'enrobage peut être utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène.

- Lors de la granulation et/ou de l'enrobage on peut utiliser en outre un agent (D) favorisant la solubilisation de l'ibuprofène qui est choisi dans le
- 25 groupe comprenant le mannitol, l'amidon, les bases auto-émulsionnables pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolidones, les macrogols glycérides stéariques, les sels alcalins d'origine organique, les agents tensio-actifs et leurs mélanges. Cet agent (D)
- 30 est alors présent dans des proportions pouvant aller jusqu'à 50% en poids, de préférence jusqu'à 35% en poids par rapport à l'ibuprofène.

Le procédé conforme à l'invention est mis en œuvre dans un lit fluidisé dans des conditions de températures telles que la température de l'ibuprofène soit toujours maintenue à une température inférieure aux températures de fusion et de sublimation de l'ibuprofène. Selon un mode de réalisation particulier du procédé de l'invention la température de l'ibuprofène est toujours maintenue au dessous de 45°C, de préférence au dessous de 30°C.

En raison de l'utilisation d'un procédé de granulation et d'enrobage conduit en lit fluidisé, l'ibuprofène n'est pas mis en solution, il conserve ainsi son intégrité physico-chimique de façon optimale. Par ailleurs l'utilisation de basses températures permet d'éviter tout changement d'état et tout risque de dégradation du principe actif.

Selon un premier mode de réalisation, les phases de granulation et d'enrobage s'effectuent simultanément en mouillant les microcristaux d'ibuprofène avec une suspension hydroalcoolique comprenant notamment de l'éthylcellulose et de l'hydroxypropylméthylcellulose et une silice à propriétés antistatique et perméabilisante.

Selon un autre mode de réalisation du procédé selon l'invention, la phase de granulation est effectuée dans une première étape en utilisant au moins un agent favorisant la solubilisation, choisi dans le groupe comprenant notamment les macrogols glycérides stéariques et l'hydroxypropylméthylcellulose, la phase d'enrobage étant ensuite effectuée dans une deuxième étape en utilisant une silice à propriétés antistatique et perméabilisante et un mélange d'éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose dans des proportions permettant de masquer le goût et l'effet irritant de

l'ibuprofène et conduisant à une libération substantiellement immédiate de l'ibuprofène.

Dans un autre mode de réalisation avantageux du procédé selon l'invention dans la première étape de granulation, des microparticules d'ibuprofène sont mélangées à des microcristaux d'un sel alcalin d'origine organique en tant qu'agent favorisant la solubilisation de l'ibuprofène et le mélange ainsi obtenu est granulé avec une dispersion hydroalcoolique comprenant de l'hydroxypropylméthylcellulose et/ou de la polyvinylpyrrolidone. La phase d'enrobage est effectuée ensuite avec un mélange d'enrobage selon l'invention.

#### EXEMPLES : Préparation de granulés enrobés d'ibuprofène

##### Exemple 1 :

La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante:

	Ibuprofène	200,00
20	Ethylcellulose N7	40,00
	Silice colloïdale	3,00
	Hydroxypropylméthylcellulose	8,00
		251,00 mg

Ces granulés sont préparés selon le mode opératoire suivant.

Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage. Pour cela on introduit 24 g d'hydroxypropylméthylcellulose dans 390 g d'eau purifiée et on agite jusqu'à dissolution complète de l'hydroxypropylméthylcellulose. On introduit par ailleurs 9 g de silice colloïdale et 120g d'éthylcellulose N7 dans 110 g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On mélange alors la solution et la dispersion obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

5 Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela, on introduit 600 g d'ibuprofène dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type GLATT GPCG1 et on fluidise l'ibuprofène dans des conditions telles que sa température soit maintenue entre 20 et  
10 40°C. Puis, on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur le lit d'ibuprofène obtenu ci-dessus de façon à ce que la température du produit reste maintenue entre 15 et 30°C.

On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage  
15 pendant environ 1 heure, puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Le granulé obtenu est calibré sur une grille de 400 µm d'ouverture de maille. Le granulé calibré est ensuite enrobé avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement 1 h 30 minutes. Puis on sèche  
20 le granulé enrobé pendant 5 minutes environ.

Le granulé enrobé contient 79,7% en poids d'ibuprofène.

Sur les granulés ainsi obtenus, on réalise une cinétique de dissolution à l'aide d'un appareil type 4  
25 décrit dans l'USP XXIII page 1794, dans un milieu tamponné à pH=7,2, avec un volume de dissolution de 900ml. Les résultats obtenus sont indiqués ci-après:

temps de dissolution en mn	ibuprofène dissous en %
15	88,1
30	100

Exemple 2 :

La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante :

5	Ibuprofène	200,00	mg
	Ethylcellulose N7	40,00	mg
	Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)	8,00	mg
	Silice précipitée (Syloid® FP244)	13,70	mg
		261,70	mg

10

Ces granulés sont préparés selon le mode opératoire suivant.

15 Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage. Pour cela, on introduit 24 g d'HPMC dans 459g d'eau purifiée et on agite jusqu'à dissolution complète de l'HPMC. On introduit par ailleurs 41,9 g de silice précipitée commercialisée sous la dénomination Syloid®FP244 et 120 g d'éthylcellulose N7 dans 1362g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une  
20 dispersion homogène.

On mélange alors la solution et la dispersion obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

25 Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela on introduit 600g d'ibuprofène dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise l'ibuprofène dans des conditions telles que sa température soit maintenue entre 20°C et  
30 40°C. Puis on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur le lit d'ibuprofène obtenu ci-dessus de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.



On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage pendant environ 1 heure puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Le granulé obtenu est calibré sur une grille de 400  $\mu$ m d'ouverture de maille. Le granulé calibré est ensuite enrobé avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement une heure trente minutes. Puis on sèche le granulé enrobé pendant 5 minutes environ.

Le granulé enrobé obtenu contient 76,4% en poids d'ibuprofène.

### Exemple 3 :

La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante :

15

Ibuprofène	200,00	mg
Bicarbonate de sodium	81,70	mg
Ethylcellulose	59,90	mg
HPMC	28,60	mg
20 Silice colloïdale	5,50	mg
	375,70	mg

### Préparation des granulés

Dans un premier temps, on prépare une dispersion de granulation en dissolvant 50g d'HPMC dans 600 ml d'eau purifiée, puis on ajoute 3 g de silice colloïdale et on maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation. Dans un second temps, on prépare les granulés. Pour cela, on introduit 600g d'ibuprofène et 245g de bicarbonate de sodium dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise le mélange de poudres dans des conditions telles que sa température soit maintenue entre 20°C et 40°C. Puis on pulvérise la dispersion de granulation précédente sur le lit

de poudres obtenu ci-dessus de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.

On pulvérise la dispersion de granulation pendant environ 1 heure 30 minutes puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Les granulés obtenus sont calibrés sur une grille de 500 µm d'ouverture de maille.

Préparation des granulés enrobés.

Ces granulés sont préparés selon le mode opératoire suivant.

Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage. Pour cela on introduit 24g d'HPMC dans 390g d'eau purifiée et on agite jusqu'à dissolution complète de l'HPMC. On introduit par ailleurs 9g de silice colloïdale et 120g d'éthylcellulose N7 dans 1160g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On mélange alors la solution et la dispersion obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour éviter toutes sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela, on introduit 600g de granulés d'ibuprofène préparés à l'étape précédente dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise les granulés dans des conditions telles que leur température soit maintenue entre 20°C et 40°C.

Puis on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur les granulés de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.

On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage pendant environ 1 heure puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Les granulés obtenus sont calibrés sur une grille de 500 µm d'ouverture de maille. Les granulés

calibrés sont ensuite enrobés avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement une heure, puis on sèche les granulés enrobés pendant 5 minutes environ.

- 5 Les granulés enrobés obtenus contiennent 53,2% en poids d'ibuprofène.

Exemple 4 :

- 10 La formule unitaire du granulé enrobé est la suivante :

Ibuprofène	200,00	mg
Amidon de maïs	75,00	mg
Ethylcellulose	50,00	mg
15 HPMC	10,00	mg
Silice colloïdale	3,50	mg
	338,50	mg

Préparation des granulés :

- 20 Les granulés sont préparés selon le mode opératoire suivant:

- 25 Pour cela, on introduit 600g d'ibuprofène et 150g d'amidon de maïs dans un mélangeur granulateur à sacs de type Lödige et on granule avec 550g d'eau purifiée. Les granulés obtenus sont séchés à l'étuve puis calibrés sur une grille de 500 µm d'ouverture de maille.

- 30 Préparation des granulés enrobés :

Ces granulés enrobés sont préparés selon le mode opératoire suivant :

Dans un premier temps, on prépare une dispersion d'enrobage contenant de l'HPMC et de l'amidon de

mais. Pour cela, on introduit 20g d'HPMC dans 333g d'eau purifiée, puis on agite jusqu'à dissolution complète de l'HPMC puis on ajoute 50g d'amidon de maïs et l'on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On introduit par ailleurs 3,5g de silice colloïdale et 100g d'éthylcellulose N7 dans 833g d'alcool et on agite jusqu'à l'obtention d'une dispersion homogène.

On mélange alors les deux dispersions obtenues ci-dessus et on maintient l'agitation pour éviter toute sédimentation. On obtient ainsi une dispersion d'enrobage.

Dans un second temps, on prépare les granulés enrobés. Pour cela, on introduit 500g de granulés d'ibuprofène préparés à l'étape précédente dans la cuve d'un appareil à lit fluidisé de type Glatt GPCG1 et on fluidise les granulés dans des conditions telles que leur température soit maintenue entre 20°C et 40°C.

Puis on pulvérise la dispersion d'enrobage précédente sur les granulés de façon à ce que la température du produit soit maintenue entre 15°C et 30°C.

On pulvérise 50% de la dispersion d'enrobage pendant environ 1 heure puis on sèche pendant 2 à 5 minutes. Les granulés obtenus sont calibrés sur une grille de 500  $\mu$ m d'ouverture de maille. Les granulés calibrés sont ensuite enrobés avec la dispersion d'enrobage restante pendant approximativement une heure, puis on sèche les granulés enrobés pendant 5 minutes environ.

Les granulés enrobés obtenus contiennent 59,1% en poids d'ibuprofène.

REVENDICATIONS

1. Particules enrobées à base de microcristaux  
granulés d'ibuprofène, de ses isomères et de ses sels  
5 pharmaceutiquement acceptables, caractérisées par le  
fait qu'elles comportent un enrobage constitué par un  
mélange comprenant:

- A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par  
rapport à l'ibuprofène d'éthylcellulose,
- 10 B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par  
rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcel-  
lulose, et
- C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par  
rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés  
15 antistatique et perméabilisante,

l'enrobage ainsi constitué, dont au moins l'un des  
constituants peut être utilisé pour la granulation des  
microcristaux d'ibuprofène conduisant auxdites particu-  
les, assurant le masquage du goût désagréable de l'ibu-  
20 profène ainsi que la réduction significative de son  
effet irritant au niveau de la gorge après déglutition  
et la libération substantiellement immédiate de l'ibu-  
profène dès que les particules sont placées dans un mi-  
lieu aqueux.

25 2. Particules selon la revendication 1, carac-  
térisées par le fait que la silice à propriétés anti-  
statique et perméabilisante (C) est la silice  
précipitée.

30 3. Particules selon l'une des revendications 1  
ou 2, caractérisées par le fait qu'elles comportent en  
outre un agent (D) favorisant la solubilisation de  
l'ibuprofène qui est choisi dans le groupe comprenant  
le mannitol, l'amidon, les bases auto-émulsionnables  
pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolido-

nes, les macrogols glycérides stéariques, les sels alcalins d'origine organique, les agents tensio-actifs et leurs mélanges, cet agent (D) pouvant également être utilisé pour la granulation de l'ibuprofène cristallisé.

4. Particules selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées par le fait que la répartition granulométrique des particules est telle qu'au moins 80% des particules ont une taille comprise entre 100 et 500µm, et moins de 15% des particules ont une taille inférieure à 100µm.

5. Particules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées par le fait que dans une solution tampon de pH 7,2, 80% de l'ibuprofène est libéré en 30 minutes et de préférence en 15 minutes.

6. Procédé de préparation de particules enrobées à base de microcristaux granulés d'ibuprofène, de ses isomères et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé par le fait qu'il comporte, simultanément ou successivement, les phases consistant à granuler les microcristaux d'ibuprofène et à les enrober à l'aide d'un mélange comprenant:

- A) de 5 à 50%, de préférence de 10 à 30% en poids par rapport à l'ibuprofène d'éthylcellulose,
- 25 B) de 10 à 60%, de préférence de 15 à 50% en poids par rapport à l'éthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose, et
- C) de 0,1 à 40%, de préférence de 3 à 25% en poids par rapport à l'éthylcellulose, de silice à propriétés antistatique et perméabilisante,

30 l'un au moins des constituants du mélange servant à l'enrobage peut être utilisé pour la granulation des microcristaux d'ibuprofène.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que les phases de granulation et d'enrobage s'effectuent simultanément.

5 8 Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé par le fait que le procédé est mis en œuvre dans un appareil à lit fluidisé avec une dispersion hydroalcoolique, dans des conditions telles que la température de l'ibuprofène soit toujours inférieure à 45°C, de préférence inférieure à 30°C.

10 9. Procédé selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé par le fait que lors de la granulation et/ou de l'enrobage on utilise en outre un agent (D) favorisant la solubilisation de l'ibuprofène qui est choisi dans le groupe comprenant le mannitol, l'amidon,  
15 les bases auto-émulsionnables pharmaceutiquement acceptables, les polyvinylpyrrolidones, les macrogols glycérides stéariques, les sels alcalins d'origine organique, les agents tensio-actifs et leurs mélanges.



6

7

8

9

10



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02682

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/50 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB 2 178 313 A (ZYMA SA, CH) 11 February 1987 (1987-02-11) claims 1,5,8-12,15,16,20,28-31 ---	1-9
Y	WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 October 1991 (1991-10-17) claims examples ---	1-9
Y	US 5 191 114 A (J.R. CHEN) 2 March 1993 (1993-03-02) claims examples --- -/-	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

15/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 99/02682

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 084 278 A (A.M. MEHTA) 28 January 1992 (1992-01-28) claims examples column 8, line 66 - line 68 ----	1-9
Y	US 4 588 612 A (D.W.PERKINS ET AL.) 13 May 1986 (1986-05-13) claims 5,6 column 2, line 41 ----	1-9
Y	WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 February 1993 (1993-02-04) cited in the application claims example 4 ----	1-9
Y	US 4 835 187 A (G.L.REUTER ET AL.) 30 May 1989 (1989-05-30) cited in the application the whole document ----	1-9
Y	US 5 215 755 A (E.J.ROCHE ET AL.) 1 June 1993 (1993-06-01) cited in the application claims 1-6,12-17 examples -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02682

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2178313	A	11-02-1987	AT 392901 B	10-07-1991
			AT 205686 A	15-12-1990
			AU 596804 B	17-05-1990
			AU 6068586 A	05-02-1987
			BE 905200 A	30-01-1987
			CH 670566 A	30-06-1989
			DE 3625458 A	12-02-1987
			DK 361786 A	01-02-1987
			ES 2000577 A	01-03-1988
			FI 863074 A	01-02-1987
			FR 2585570 A	06-02-1987
			GR 862017 A	23-12-1986
			HU 41630 A,B	28-05-1987
			IL 79537 A	31-01-1991
			IT 1195985 B	03-11-1988
			JP 62029514 A	07-02-1987
			LU 86523 A	04-02-1987
			NL 8601961 A	16-02-1987
			NZ 217028 A	29-08-1989
			PH 23531 A	25-08-1989
			PT 83093 A,B	01-08-1986
			SE 8603247 A	01-02-1987
			US 4728513 A	01-03-1988
			ZA 8605691 A	25-03-1987
WO 9115194	A	17-10-1991	AT 121619 T	15-05-1995
			AU 639988 B	12-08-1993
			AU 7256091 A	30-10-1991
			CA 2076983 A	12-10-1991
			DE 69109282 D	01-06-1995
			DE 69109282 T	28-09-1995
			DK 524180 T	04-09-1995
			EP 0524180 A	27-01-1993
			ES 2071986 T	01-07-1995
			FI 924589 A	09-10-1992
			HU 64220 A	28-12-1993
			HU 211247 B	28-11-1995
			NO 300758 B	21-07-1997
			US 5552152 A	03-09-1996
US 5191114	A	02-03-1993	NONE	
US 5084278	A	28-01-1992	NONE	
US 4588612	A	13-05-1986	NONE	
WO 9301805	A	04-02-1993	FR 2679451 A	29-01-1993
			AT 148339 T	15-02-1997
			AU 666666 B	22-02-1996
			AU 2417192 A	23-02-1993
			CA 2092074 A,C	23-01-1993
			DE 69217191 D	13-03-1997
			DE 69217191 T	28-08-1997
			DK 548356 T	11-08-1997
			EP 0548356 A	30-06-1993
			ES 2099275 T	16-05-1997
			GR 3023281 T	30-07-1997
			HK 1007414 A	09-04-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02682

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9301805 A		JP 2820319 B JP 6502194 T US 5464632 A	05-11-1998 10-03-1994 07-11-1995
US 4835187 A	30-05-1989	NONE	
US 5215755 A	01-06-1993	CA 2063141 A,C US 5320855 A AT 129406 T AU 646399 B AU 6018190 A CA 2022640 A,C DE 69023183 D DE 69023183 T EP 0411952 A ES 2081349 T GR 90100587 A,B IE 69042 B NZ 234587 A PT 94898 A,B ZA 9006143 A	18-10-1992 14-06-1994 15-11-1995 24-02-1994 07-02-1991 05-02-1991 30-11-1995 18-04-1996 06-02-1991 01-03-1996 30-12-1991 07-08-1996 26-11-1991 18-04-1991 29-04-1992

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/02682

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K9/50 A61K31/19

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	GB 2 178 313 A (ZYMA SA, CH) 11 février 1987 (1987-02-11) revendications 1, 5, 8-12, 15, 16, 20, 28-31	1-9
Y	WO 91 15194 A (UPJOHN) 17 octobre 1991 (1991-10-17) revendications exemples	1-9
Y	US 5 191 114 A (J.R. CHEN) 2 mars 1993 (1993-03-02) revendications exemples	1-9



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale no

PCT/FR 99/02682

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 084 278 A (A.M. MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) revendications exemples colonne 8, ligne 66 - ligne 68 ---	1-9
Y	US 4 588 612 A (D.W. PERKINS ET AL.) 13 mai 1986 (1986-05-13) revendications 5,6 colonne 2, ligne 41 ---	1-9
Y	WO 93 01805 A (PROGRAPHARM) 4 février 1993 (1993-02-04) cité dans la demande revendications exemple 4 ---	1-9
Y	US 4 835 187 A (G.L. REUTER ET AL.) 30 mai 1989 (1989-05-30) cité dans la demande le document en entier ---	1-9
Y	US 5 215 755 A (E.J. ROCHE ET AL.) 1 juin 1993 (1993-06-01) cité dans la demande revendications 1-6, 12-17 exemples -----	1-9

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 99/02682

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2178313 A	11-02-1987	AT 392901 B	10-07-1991
		AT 205686 A	15-12-1990
		AU 596804 B	17-05-1990
		AU 6068586 A	05-02-1987
		BE 905200 A	30-01-1987
		CH 670566 A	30-06-1989
		DE 3625458 A	12-02-1987
		DK 361786 A	01-02-1987
		ES 2000577 A	01-03-1988
		FI 863074 A	01-02-1987
		FR 2585570 A	06-02-1987
		GR 862017 A	23-12-1986
		HU 41630 A,B	28-05-1987
		IL 79537 A	31-01-1991
		IT 1195985 B	03-11-1988
		JP 62029514 A	07-02-1987
		LU 86523 A	04-02-1987
		NL 8601961 A	16-02-1987
		NZ 217028 A	29-08-1989
		PH 23531 A	25-08-1989
		PT 83093 A,B	01-08-1986
		SE 8603247 A	01-02-1987
		US 4728513 A	01-03-1988
		ZA 8605691 A	25-03-1987
WO 9115194 A	17-10-1991	AT 121619 T	15-05-1995
		AU 639988 B	12-08-1993
		AU 7256091 A	30-10-1991
		CA 2076983 A	12-10-1991
		DE 69109282 D	01-06-1995
		DE 69109282 T	28-09-1995
		DK 524180 T	04-09-1995
		EP 0524180 A	27-01-1993
		ES 2071986 T	01-07-1995
		FI 924589 A	09-10-1992
		HU 64220 A	28-12-1993
		HU 211247 B	28-11-1995
		NO 300758 B	21-07-1997
		US 5552152 A	03-09-1996
US 5191114 A	02-03-1993	AUCUN	
US 5084278 A	28-01-1992	AUCUN	
US 4588612 A	13-05-1986	AUCUN	
WO 9301805 A	04-02-1993	FR 2679451 A	29-01-1993
		AT 148339 T	15-02-1997
		AU 666666 B	22-02-1996
		AU 2417192 A	23-02-1993
		CA 2092074 A,C	23-01-1993
		DE 69217191 D	13-03-1997
		DE 69217191 T	28-08-1997
		DK 548356 T	11-08-1997
		EP 0548356 A	30-06-1993
		ES 2099275 T	16-05-1997
		GR 3023281 T	30-07-1997
		HK 1007414 A	09-04-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No

PCT/FR 99/02682

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9301805 A		JP 2820319 B JP 6502194 T US 5464632 A	05-11-1998 10-03-1994 07-11-1995
US 4835187 A	30-05-1989	AUCUN	
US 5215755 A	01-06-1993	CA 2063141 A,C US 5320855 A AT 129406 T AU 646399 B AU 6018190 A CA 2022640 A,C DE 69023183 D DE 69023183 T EP 0411952 A ES 2081349 T GR 90100587 A,B IE 69042 B NZ 234587 A PT 94898 A,B ZA 9006143 A	18-10-1992 14-06-1994 15-11-1995 24-02-1994 07-02-1991 05-02-1991 30-11-1995 18-04-1996 06-02-1991 01-03-1996 30-12-1991 07-08-1996 26-11-1991 18-04-1991 29-04-1992